

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07C 59/68</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/17435 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Oktober 1992 (15.10.92)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00704 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. März 1992 (30.03.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 11 026.9 5. April 1991 (05.04.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WOLFF, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Clignet Str. 4, D-6800 Mannheim 1 (DE). KUEHNLE, Hans-Frieder [DE/DE]; Silcher Weg 6, D-6940 Weinheim (DE). (74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |
| <p>(54) Title: OPTICALLY ACTIVE CARBOXYLIC ACIDS AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM (54) Bezeichnung: OPTISCH AKTIVE CARBONSÄUREN SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> $\begin{array}{c} * \\ R_1-A-CH-COOH \\ \\ Y-B-R_2 \end{array} \quad (I)$ </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to R and S carboxylic acids of formula (I) in which: R₁ is an aryl, aryloxy, arylthio, arylsulphanyl, arylsulphonyl or arylamino radical in which the aryl components may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C₁-C₈ alkylamino or di-C₁-C₈-alkylamino; R₂ is an aryl radical which may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C₁-C₈ alkylamino or di-C₁-C₈-alkylamino; A is a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphatic radical with 3 to 10 carbon atoms which may be interrupted by a hetero atom provided that no hetero atom adjoins an unsaturated aliphatic carbon atom; Y is the groups -S(O)_n- or -O-; n is the numbers 0, 1 or 2; and B is a valency mark or a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphatic radical with 1 to 5 carbon atoms; and their physiologically acceptable salts and esters. The present invention also relates to medicaments containing the compounds of formula (I) for the treatment of diabetes, prediabetes and especially maturity-onset diabetes. In addition, the substances of the invention exhibit a marked lipid-reducing action and are thus also suitable for the treatment of fat metabolism complaints.</p> | | |

(57) Zusammenfassung Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind R- und S-Carbonsäuren der Formel (I), in welcher R₁ einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylaminorest, wobei die Arylteile jeweils durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein können; R₂ einen Arylrest, der durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein kann; A einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen ist, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen soll; Y die Gruppen -S(O)_n- oder -O-; n die Zahlen 0, 1 oder 2 und B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und insbesondere zur Behandlung von Altersdiabetes. Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen Substanzen eine ausgeprägte lipidsenkende Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|-----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| AU | Australien | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BB | Barbados | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BE | Belgien | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BJ | Benin | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | IE | Irland | RU | Russische Föderation |
| CA | Kanada | IT | Italien | SD | Sudan |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SE | Schweden |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SU | Sowjet Union |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TG | Togo |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE* | Deutschland | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |
| ES | Spanien | ML | Mali | | |

Optisch aktive Carbonsäuren sowie diese enthaltende
Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind R- und S-Carbon-
säuren der Formel I



in welcher

- R_1 einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-, Aryl-
sulfonyl- oder Arylaminorest, wobei die Arylteile jeweils
durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy,
Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano,
Nitro, Amino, C_1 - C_8 -Alkylamino oder Di- C_1 - C_8 -Alkylamino
substituiert sein können,
- R_2 einen Arylrest, der durch einen oder mehrere Reste aus der
Gruppe Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy,
Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_8 -Alkylamino oder
Di- C_1 - C_8 -Alkylamino substituiert sein kann,
- A einen geradkettigen oder verzigten, gesättigten oder
ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoff-
atomen, der gegebenenfalls durch ein Heteroatom unter-
brochen ist, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten
aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen
soll,
- Y die Gruppen $-S(O)_n-$ oder $-O-$,

- 2 -

n die Zahlen 0, 1 oder 2 und

B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Verbindungen der Formel I enthalten, zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und insbesondere zur Behandlung von Altersdiabetes. Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen Substanzen eine ausgeprägte lipidsenkende Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

In den Patentanmeldungen WO-A-87/00521 und EP-A-0,279,162 sind Carbonsäuren der Formel I beschrieben, wobei sich die in diesen Anmeldungen enthaltenen Ausführungsbeispiele ausschließlich auf die Herstellung von Racematen beziehen. Die dort beschriebenen Verbindungen besitzen als gemeinsames Strukturelement einen Substituenten in alpha-Stellung zur Carboxylfunktion. Diese Carbonsäuren weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere sind sie geeignet, eine verminderte Insulinsensitivität, wie sie bei diabetischer Stoffwechsellage auftritt, wieder zu normalisieren.

Überraschend wurde nun gefunden, daß bei diesen Substanzen, die bisher nur als Racemate bekannt waren, die Wirkung hauptsächlich einem der Enantiomeren, vorzugsweise der linksdrehenden Form, zugeschrieben werden kann. Durch Auswahl geeigneter optisch reiner R- oder S-Isomere gelingt es, die gewünschte pharmakologische Wirkung bereits bei einer Dosis zu erreichen, die sich gegenüber der weniger wirksamen Form um den Faktor 4-100 verringert hat. Dies ist insbesondere deshalb von großem therapeutischen Nutzen, da bei der Verabreichung des pharmakologisch aktiven Isomers anstelle des Racemats die eventuell auftretenden Nebenwirkungen entfallen, die der pharmakologisch

unwirksamen Form zugeschrieben werden können. Somit kann eine deutliche Erhöhung der therapeutischen Breite erreicht werden. Dies hat den Vorteil, daß die pharmakologisch aktiven Isomere in deutlich geringeren Dosen im Vergleich zu den Racematen (Faktor 4-50, in einigen Fällen bis zu Faktor 100) appliziert werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Herstellung von Antidiabetica zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus, vor allem des Typs II bzw. Typ-IIb. Damit ist es erstmals gelungen, die periphere Insulinresistenz beim Typ-II-Diabetiker zu beeinflussen. Hierbei spielt nach derzeitigen Erkenntnissen die Verwertungsstörung von Insulin und Glucose als eine der Hauptursachen des Altersdiabetes eine große Rolle. Durch diese Verwertungsstörung wird eine Hyperinsulinämie hervorgerufen, die wiederum als Risikofaktor für die Entstehung makroangiopathischer Komplikationen gilt. Untersuchungen mit adipösen Typ-II-Diabetikern zeigten, daß sich mit den erfindungsgemäßen Substanzen sowohl die Glucose- als auch die Insulinspiegel senken ließen. Aufgrund ihres besonderen Wirkmechanismus haben die Substanzen weiterhin einige Vorteile: Sie verursachen keine Hypoglykämien und können, da sie auch den Insulinspiegel reduzieren, das Arterioskleroserisiko des Typ-II-Diabetikers senken. Sie eignen sich daher auch zur Prophylaxe vor atherosklerotischen Erkrankungen. Außerdem besitzen sie einen positiven Einfluß auf erhöhte Blutdruckwerte und bewirken eine Senkung der Triglycerid- und Cholesterinspiegel.

Unter Arylresten werden in allen Definitionen aromatische Kohlenstoffwasserstoffe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatome verstanden, bevorzugt die Phenyl- und Naphthylgruppe.

Unter substituierten Arylresten werden in allen Definitionen solche aromatische Kohlenstoffe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen verstanden, die in einer oder mehreren Positionen eine Hydroxyl-, Halogen-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkoxy-, Trifluormethyl-,

Cyano-, Nitro- oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1 - C_8 -Alkyl substituierte Aminogruppe tragen. Bevorzugt tragen die jeweiligen "Aryl"-teile ein, zwei oder drei der oben genannten Substituenten. Bevorzugt kommen solche "Alkyl"-teile in Frage, die 1-6, insbesondere 1-4 C-Atome besitzen, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl oder Neopentyl. Besonders bevorzugte Arylteile sind der Phenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-t-Butylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl- und der 4-Chlorphenylrest.

Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom.

Für unverzweigte aliphatische Gruppen A kommen insbesondere die folgenden Alkylengruppen bzw. die durch ein Heteroatom X unterbrochenen Alkylengruppen in Frage:

- a) $-(CH_2)_o-$ mit $o = 3-10$ bzw.
 $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ mit $p = 2-8$ und $q = 1-6$,

wobei o, p und q ganze Zahlen bedeuten, die Summe von p und q nicht größer als 10 sein darf und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NH bedeutet.

- b) $-CH_2-X-(CH_2)_q-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C(CH_2)_p-$,

worin p, q und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Bevorzugt bedeutet R_1 dann einen Arylrest.

Als verzweigte aliphatische Reste kommen zum Beispiel in Betracht $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ und $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, wobei R_1 dann bevorzugt einen Arylrest bedeutet.

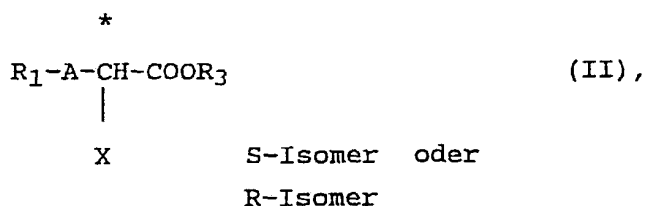
Unter einer Alkylengruppe B sind insbesondere die Reste $-(CH_2)_r-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$ und $-CH=CH-$ zu verstehen, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I können als freie Säure oder in Form der physiologisch unbedenklichen Salze mit starken oder schwachen Basen, wie z.B. Natronlauge, Kalilauge oder Ammoniak, vorliegen. Als physiologisch unbedenkliche Salze kommen insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze (sowie gegebenenfalls Salze mit blutzuckersenkenden Biguaniden) in Frage. Die Carboxylgruppe kann auch mit niederen Alkoholen, wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Ester umgewandelt werden. Die von den Carbonsäuren der allgemeinen Formel I abgeleiteten Ester enthalten als Alkoholkomponente niedere einwertige Alkohole mit 1-6 C-Atomen, von denen Methanol, Ethanol und n-Butanol bevorzugt sind, sowie mehrwertige Alkohole mit 2-6 C-Atomen, wie z.B. Glycerin, oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen, wie z.B. Ethanolamin.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der R- und S-Isomere von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I, indem man

- a) in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit optisch aktiven Basen, wie z. B. Ephedrin, umsetzt und die entstandenen diastereomeren Salze durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation oder Fest-Flüssig-chromatographie, trennt und die Säuren wieder freisetzt,
- b) in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch eines niederen Esters von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem Enzym wie Esterase oder Lipase enantioselektiv spaltet oder
- c) in an sich bekannter Weise eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II

- 6 -



in welcher R_1 und A die oben angegebenen Bezeichnungen besitzen und X eine Abgangsgruppe wie z.B. Halogen oder einen Sulfonsäureester, wie z.B. die Trifluormethylsulfonyloxy- oder 4-Chlorphenylsulfonyloxygruppe, und R_3 einen C_1 - C_8 -Alkylrest bedeuten,

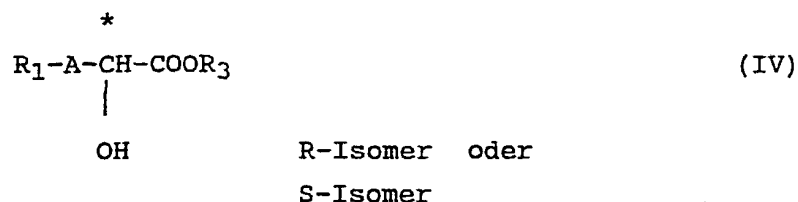
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher B und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y S oder O bedeutet, umgesetzt und die erhaltenen Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I im Anschluß daran durch Verseifen in die freien Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt und gegebenenfalls die Derivate mit $Y = S$ in an sich bekannter Weise durch Oxidation des Schwefels in Derivate mit $Y = SO$ bzw. SO_2 überführt.

Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man

a) optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV



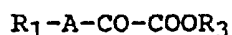
in welcher R_1 , A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, halogeniert oder sulfoniert, oder

- 7 -

- b) racemische Gemische von Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet und R_1 und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, über diastereomere Salze mit optisch aktiven Basen, wie z. B. Ephedrin, in an sich bekannter Weise trennt, die Säuren wieder freisetzt und durch Verestern in die optisch aktiven Ester der allgemeinen Formel II überführt.

Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind erhältlich durch

- a) stereoselektive Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel V nach an sich bekannten Verfahren (H.C. Brown, G.G. Pai und P.K. Jadhav, J.Am.Chem.Soc. 1984, (106), 1531)



(V),

in welcher R_1 , A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen oder

- b) durch Trennung racemischer Gemische von Verbindungen der allg. Formel IV, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet und R_1 und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, über diastereomere Salze mit optisch aktiven Basen und anschließende Freisetzung und Überführung der optisch aktiven Säuren der allgemeinen Formel IV in die gewünschten Ester mit den oben angegebenen Bedeutungen für R_3 .

Die Herstellung des racemischen Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist in den Patentanmeldungen WO-A-87/00521 und EP-A-0,279,162 beschrieben.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und

Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten die R- und S-Isomere von folgenden Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Ester, insbesondere die linksdrehenden (-)-Isomere.

1. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-pentansäure
2. 2-(4-Methylphenoxy)-4-(2-phenylethoxy)buttersäure
3. 4-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-buttersäure
4. 4-[2-(4-Chlorphenyl)ethylamino]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]buttersäure
5. 5-(4-Chlorphenylmethoxy)-2-(4-methylphenoxy)pentansäure
6. 2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-6-phenoxyhexansäure
7. 6-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
8. 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-cyanophenoxy)hexansäure
9. 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-dimethylaminophenoxy)hexansäure
10. 6-(4-Fluorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
11. 6-(4-Hydroxyphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
12. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenylthio]-6-phenoxyhexansäure
13. 6-(4-Chlorphenylthio)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
14. 6-(4-Chlorphenylsulfonyl)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
15. 6-(4-Chlorphenylsulfonyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-hexansäure
16. 6-(4-Chlorphenylsulfonamido)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-hexansäure
17. 6-(4-Chlorphenylamino)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-hexansäure
18. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-phenylheptansäure
19. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(4-methylphenyl)-heptansäure
20. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-[4-(1.1-dimethylethyl)phenyl]-heptansäure
21. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-butylphenoxy)heptansäure
22. 2-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-heptansäure
23. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1.3.3-tetramethylbutyl)phenoxy]-heptansäure
24. 2-(4-Chlorphenoxy)-7-(4-chlorphenyl)heptansäure
25. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(3.5-dimethyl-4-hydroxyphenoxy)-heptansäure

26. 2-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenoxy]-7-(4-chlor-phenyl)heptansäure
27. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)heptansäure
28. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethoxy)phenoxy]-heptansäure
29. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(3-trifluormethylphenoxy)heptansäure
30. 7-(3.5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)-heptansäure
31. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(3.5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)-heptansäure
32. 7-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure
33. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(3-trifluormethylphenyl)-heptansäure
34. 7-(2-Dimethylaminophenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure
35. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenylthio]-7-phenylheptansäure
36. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenylthio]-heptansäure
37. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[2-(4-methylphenyl)ethylthio]heptansäure
38. 2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-8-phenyloctansäure
39. 8-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)octansäure
40. 8-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)octansäure

Beispiel 1

(+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-
heptansäure-Natriumsalz

Eine Lösung von 145 g (0.373 mol) racemischer 7-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan wird mit einer Lösung von 61.6 g (0.373 mol) (1R,2S)-(-)-Ephedrin in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan versetzt. Es kristallisiert langsam ein Niederschlag, den

- 11 -

man 3 mal aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 100.9 g (49 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1R,2S)-(-)-Ephedrin]salz, D: -6.9° (c = 1 %, Methanol).

100 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-(1R,2S)-(-)-Ephedrin]salz werden unter Eiskühlung und Rühren in 250 ml 2 N Salzsäure eingetragen und das Gemisch mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Man erhält 70.2 g (quant. Ausb.) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure, farbloses Öl, D: + 13.5° (c = 1 %, Methanol).

Ein Gemisch von 70 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure, 200 ml Ethanol und 70 ml Wasser wird unter Rühren tropfenweise mit 90 ml 2 N Natronlauge versetzt. Man rührt, bis eine klare Lösung entstanden ist und dampft das Ethanol ab.

Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, mit Kohle geklärt und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 68.6 g (93 % d.Th.) (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, amorphes Pulver, D: +11.9° (c = 1 %, Methanol).

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus (1R,2S)-(-)-Ephedrin und

- a) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure
(+)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure-
Natriumsalz, Fp. >270° C (amorph).
- b) rac. 6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure
(+)-6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-
Natriumsalz, Fp. >300° C.

- 12 -

- c) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure
(+)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure-Natriumsalz, Fp. >270° C, D: +6.7° (c = 1 %, Methanol).
- d) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]-heptansäure
(+)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]-heptansäure-Natriumsalz.
- e) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethyl-ethyl)-phenoxy]pentansäure
(+)-5-(4-chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-pentansäure-Natriumsalz.

Beispiel 2

(-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz

Eine Lösung von 145 g (0.373 mol) racemischer 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan wird mit einer Lösung von 65 g (0.373 mol) (1S,2R)-(+)-Ephedrin Hemihydrat in einem Gemisch aus 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 99.8 g (48 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1S,2R)-(+)-Ephedrin]salz, D: +6.8° (c = 1 %, Methanol).

99.5 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1S,2R)-(+)-Ephedrin]salz werden in Analogie zu Beispiel 1 mit 2 N Salzsäure in die freie Säure überführt. Ausbeute: 69.8 g (quant. Ausb.) (-)-7-(4-

Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy] heptansäure,
farbloses Öl, D: -13.7° (c = 1 %), Methanol).

69.8 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)phenoxy]heptansäure werden in Analogie zu Beispiel 1 mit 2 N Natronlauge in das Natriumsalz überführt. Ausbeute: 69.9 g (95 % d.Th.) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, amorphes Pulver, D: -11.3° (c = 1 %, Methanol).

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus (1S,2R)-(+)-Ephedrin und

- a) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure
(-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure-Natriumsalz, Fp. 290-292° C, D: -6.5° (c = 1 %, Methanol)
- b) rac. 6-Phenoxy-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure
(-)-6-Phenoxy-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, Fp. >300° C, D: -2.6° (c = 1 %, Methanol)
- c) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure
(-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure-Natriumsalz, Fp. >270° C, D: -7.5° (c = 1 %, Methanol)
- d) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]-heptansäure
(-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]-heptansäure-Natriumsalz.
- e) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-pentansäure
(-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-pentansäure-Natriumsalz.

Beispiel 3(+)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure

Man versetzt eine Lösung von 28.5 g (82 mmol) racemischer 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure in 165 ml Essigsäureethylether mit einer Lösung von 13.5 g (82 mmol) (1R,2S)-(-)-Ephedrin in 165 ml Essigsäureethylester. Nach Animpfen scheiden sich langsam Kristalle ab, die abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert werden. Diese Kristalle trägt man unter Rühren und Eiskühlung in 100 ml 1 N Salzsäure ein und extrahiert das Gemisch mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 12.6 g (44 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (+)-6-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure, Fp. 72-73°C, D: +5.2° (c = 1 %, Methanol).

In analoger Weise erhält man aus

- a) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure, Fp. 80°C, D: +13.0° (c = 1 %, Methanol)
- b) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure, Fp. 58-60°C, D: +62.1° (c = 1 %, Methanol).
- c) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure, Fp. 133-136°C, D: +21.3°C (c = 1 %, Methanol).

Beispiel 4(-)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure

Man versetzt eine Lösung von 24.0 g (69 mmol) racemischer 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure in 140 ml Essigsäureethylester mit einer Lösung von 11.4 g (69 mmol) (1S,2R)-(+)-Ephedrin in 140 ml Essigsäureethylester. Nach Animpfen scheiden sich langsam Kristalle ab, die abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert werden.

Diese Kristalle trägt man unter Rühren und Eiskühlung in 100 ml 1 N Salzsäure ein und extrahiert das Gemisch mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Den Rückstand verreibt man unter Isohexan. Ausbeute: 11.1 g (46 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-6-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure, Fp. 72-74°C, D: -5.2° (c = 1 %, Methanol).

In analoger Weise erhält man aus

- a) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure, Fp. 79.5°C, D: -13.1° (c = 1 %, Methanol).
- b) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure, Fp. 59-61° (c = 1 %, Methanol).
- c) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure, Fp. 134-136°C, D: -21.8° (c = 1 %, Methanol).

Beispiel 5

Nachfolgend werden Ergebnisse von pharmakologischen Tests beschrieben, welche beispielhaft die unterschiedliche Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Enantiomerenpaare dokumentieren.

Methode:

Die blutglukosesenkende Wirkung der Substanzen wurde an ob/ob-Mäusen mit hereditär-übergewichtigem Typ-II-Diabetes und bestehender Insulin-Resistenz bestimmt. Die Testsubstanzen wurden über 5 Tage hinweg als Suspension in einer Tylose-Lösung an gefütterte Tiere (n=10) verabreicht. Am fünften Tag wurden die Tiere getötet und aus dem gewonnenen Blut die Blutglukose-Konzentration bestimmt.

Die Ergebnisse in Tabelle 1 sind als prozentuale Senkung gegenüber einer mitgeführten Kontrollgruppe (n=10) aufgeführt.

Tabelle 1: Blutglucosesenkung

| Verbindung (Bsp.Nr.) | Dosis (mg/kg) | Blutglukose- Senkung (%) | Signi- fikanz |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| 1 | 30 | 17 | n.s. |
| 2 | 30 | 89 | p<0.01 |
| 3 | 25 | 3 | n.s. |
| 4 | 25 | 51 | p<0.01 |
| 3a | 100 | 31 | n.s. |
| 4a | 100 | 88 | p<0.01 |
| 2a | 25 | 113 | p<0.01 |
| 2c | 25 | 91 | p<0.01 |

n.s.= nicht signifikant, da $p > 0.05$

Patentansprüche

1. R- und S-Carbonsäuren der allgemeinen Formel I



in welcher

- R_1 einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylaminorest mit 6-14 Kohlenstoffatomen, wobei die Arylteile durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_8 -Alkylamino oder Di- C_1 - C_8 -Alkylamino substituiert sein können,
- R_2 einen Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, der durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_8 -Alkylamino oder Di- C_1 - C_8 -Alkylamino substituiert sein kann,
- A einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder die Gruppe $S(O)_n$ mit $n = 0, 1$ oder 2 oder -NH- unterbrochen ist und eine Kettenlänge von mindestens 3 C-Atomen besitzt, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen soll,
- Y die Gruppen $-S(O)_n-$ oder $-O-$,

- 18 -

n die Zahlen 0, 1 oder 2 und

B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen

bedeutet, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester mit 1-8 C-Atomen.

2. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 einen Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenylaminorest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy- und Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, insbesondere der 4-Chlorphenyl- oder 2-Methoxyphenylrest.
3. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 einen Phenylrest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy- und Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, insbesondere der 4-Methylphenyl- oder 4-tert.-Butylphenylrest.
4. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß A die Gruppen $-(CH_2)_o-$ mit $o = 3-10$ oder $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q$ mit $p = 2-8$ und $q = 1-6$ bedeutet, wobei o, p, q ganze Zahlen bedeuten und die Summe von p und q nicht größer als 10 sein darf und X ein Sauerstoffatom bedeutet, oder, falls R_1 einen wie in Definition von R_1 angegebenen Phenylrest darstellt, A auch die Gruppen $-CH_2-X-(CH_2)_q-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_p-$, $-C\equiv C-(CH_2)_p-$ darstellt, wobei p, q und X die oben angegebene Definition besitzen.

5. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß B einen Valenzstrich oder die Gruppe $-(CH_2)_r-$ mit $r = 1-5$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet.
6. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Sauerstoffatom bedeutet.
7. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Sauerstoffatom und B einen Valenzstrich bedeutet.
8. Carbonsäurederivate der Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure
 - (-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-pentin-säure
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure
 - (-)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure

- 20 -

(-)-2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenoxy]-6-phenoxyhexansäure

(-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure

sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder C₁-C₆-Alkylester.

9. Verfahren zur Herstellung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß man
- in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit optisch aktiven Basen umsetzt und die entstandenen diastereomeren Salze durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation oder Fest-Flüssigchromatographie, trennt und die Säuren wieder freisetzt,
 - in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch eines niederen Esters von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem Enzym wie Esterase oder Lipase enantioselektiv spaltet oder
 - in an sich bekannter Weise eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II

*



|

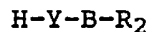
X S-Isomer oder
 R-Isomer

in welcher R₁ und A die oben angegebenen Be-

- 21 -

zeichnungen besitzen und X eine Abgangsgruppe wie z.B. Halogen oder einen Sulfonsäureester und R₃ einen niederen C₁-C₈-Alkylrest bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



(III),

in welcher B und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y S oder O bedeutet, umgesetzt und die erhaltenen Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I im Anschluß daran durch Verseifen in die freien Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt

und gegebenenfalls die Derivate mit Y = S in an sich bekannter Weise durch Oxidation des Schwefels in Derivate mit Y = SO bzw. SO₂ überführt.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine R- oder S-Carbonsäure der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, sowie pharmazeutisch übliche Träger- oder Zusatzstoffe.
11. Verwendung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln mit blutzuckersenkender Wirkung.
12. Verwendung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes, Altersdiabetes oder Fettstoffwechselerkrankungen, insbesondere von Atherosklerose oder Adipositas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/00704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: C 07 C 59 08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵: C 07 C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | EP, A, 0 279 162 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 24 August 1988 cited in the application see page 4, line 55 - line 57 see page 9, line 6 see page 10, line 36; claims 1,7-10 -- | 1,8,10-12 |
| Y | DE, B, 2 122 273 (WILLIAM H. RORER INC.) 16 March 1972 see column 6, line 21 - line 41; claims 1,3 -- | 1,9-12 |
| Y | DE, A, 2 651 500 (ALBERT ROLLAND S.A.) 26 May 1977 see page 7, line 27 - page 8, line 3; claims 1,2,8 ----- | 1,9-12 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 1992 (12.06.92)

Date of mailing of the international search report

23 June 1992 (23.06.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200704
SA 57827

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 12/06/92

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0279162 | 24-08-88 | DE-A- 3700729 | 21-07-88 |
| | | AU-B- 605821 | 24-01-91 |
| | | AU-A- 1019988 | 04-08-88 |
| | | JP-A- 63174948 | 19-07-88 |
| DE-B-2122273 | 16-03-72 | US-A- 3864384 | 04-02-75 |
| | | CA-A- 992075 | 29-06-76 |
| | | CA-A- 1017749 | 20-09-77 |
| | | CH-A- 565760 | 29-08-75 |
| | | CH-A- 563333 | 30-06-75 |
| | | DE-A- 2162038 | 17-08-72 |
| | | FR-A, B 2100632 | 24-03-72 |
| | | FR-A, B 2128277 | 20-10-72 |
| | | FR-A- 2279386 | 20-02-76 |
| | | FR-A, B 2282867 | 26-03-76 |
| | | FR-A- 2279387 | 20-02-76 |
| | | GB-A- 1382267 | 29-01-75 |
| | | GB-A- 1355681 | 05-06-74 |
| | | US-A- 3821268 | 28-06-74 |
| | | US-A- 3852323 | 03-12-74 |
| | | US-A- 3821267 | 28-06-74 |
| | | US-A- 3825587 | 23-07-74 |
| | | US-A- 3825553 | 23-07-74 |
| | | US-A- 3867435 | 18-02-75 |
| | | US-A- 3969401 | 13-07-76 |
| | | US-A- 4008269 | 15-02-77 |
| | | US-A- 3894080 | 08-07-75 |
| | | US-A- 3917846 | 04-11-75 |
| | | US-A- 3941821 | 02-03-76 |
| DE-A-2651500 | 26-05-77 | FR-A- 2331336 | 10-06-77 |
| | | AU-A- 1951676 | 18-05-78 |
| | | BE-A- 848310 | 12-05-77 |
| | | CH-A- 598179 | 28-04-78 |
| | | FR-A, B 2381017 | 15-09-78 |
| | | GB-A- 1561561 | 27-02-80 |
| | | JP-A- 52093726 | 06-08-77 |
| | | LU-A- 76183 | 03-06-77 |
| | | NL-A- 7612515 | 17-05-77 |
| | | US-A- 4148915 | 10-04-79 |

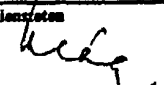
EPO FORM P007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 92/00704

Internationales Aktenzeichen

| | | |
|--|---|----------------------------------|
| I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁴ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int.Kl. 5 C07C59/68 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Kl. 5 | C07C | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art ⁹ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| „X | EP,A,0 279 162 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 24. August 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 55 - Zeile 57 siehe Seite 9, Zeile 6 siehe Seite 10, Zeile 36; Ansprüche 1,7-10 | 1,8, 10-12 |
| Y | DE,B,2 122 273 (WILLIAM H. RORER INC.) 16. März 1972 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 41; Ansprüche 1,3 | 1,9-12 |
| Y | DE,A,2 651 500 (ALBERT ROLLAND S.A.) 26. Mai 1977 siehe Seite 7, Zeile 27 - Seite 8, Zeile 3; Ansprüche 1,2,8 | 1,9-12 |
| <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts | |
| 12. JUNI 1992 | 23 JUN 1992 | |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten | |
| EUROPAISCHES PATENTAMT | KLAG M.J.  | |

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200704
SA 57827

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/06/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12/06/92

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-0279162 | 24-08-88 | DE-A- 3700729 | 21-07-88 |
| | | AU-B- 605821 | 24-01-91 |
| | | AU-A- 1019988 | 04-08-88 |
| | | JP-A- 63174948 | 19-07-88 |
| DE-B-2122273 | 16-03-72 | US-A- 3864384 | 04-02-75 |
| | | CA-A- 992075 | 29-06-76 |
| | | CA-A- 1017749 | 20-09-77 |
| | | CH-A- 565760 | 29-08-75 |
| | | CH-A- 563333 | 30-06-75 |
| | | DE-A- 2162038 | 17-08-72 |
| | | FR-A, B 2100632 | 24-03-72 |
| | | FR-A, B 2128277 | 20-10-72 |
| | | FR-A- 2279386 | 20-02-76 |
| | | FR-A, B 2282867 | 26-03-76 |
| | | FR-A- 2279387 | 20-02-76 |
| | | GB-A- 1382267 | 29-01-75 |
| | | GB-A- 1355681 | 05-06-74 |
| | | US-A- 3821268 | 28-06-74 |
| | | US-A- 3852323 | 03-12-74 |
| | | US-A- 3821267 | 28-06-74 |
| | | US-A- 3825587 | 23-07-74 |
| | | US-A- 3825553 | 23-07-74 |
| | | US-A- 3867435 | 18-02-75 |
| | | US-A- 3969401 | 13-07-76 |
| | | US-A- 4008269 | 15-02-77 |
| | | US-A- 3894080 | 08-07-75 |
| | | US-A- 3917846 | 04-11-75 |
| | | US-A- 3941821 | 02-03-76 |
| DE-A-2651500 | 26-05-77 | FR-A- 2331336 | 10-06-77 |
| | | AU-A- 1951676 | 18-05-78 |
| | | BE-A- 848310 | 12-05-77 |
| | | CH-A- 598179 | 28-04-78 |
| | | FR-A, B 2381017 | 15-09-78 |
| | | GB-A- 1561561 | 27-02-80 |
| | | JP-A- 52093726 | 06-08-77 |
| | | LU-A- 76183 | 03-06-77 |
| | | NL-A- 7612515 | 17-05-77 |
| | | US-A- 4148915 | 10-04-79 |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82